



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2018

Der multimorbide Patient: Einsatz neuer oraler Antikoagulanzen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Mohebbi, Nilufar

Abstract: The Multimorbid Patient: Use of New Oral Anticoagulants in Patients with Chronic Kidney Disease Abstract. Increasing life expectancy in Western countries is associated with a high prevalence of multiple chronic diseases which is defined by the term "multimorbidity". Many of these patients suffer from chronic kidney disease (CKD) and thrombogenic comorbidities such as atrial fibrillation with the need for oral anticoagulation. For decades vitamin K antagonists have been exclusively prescribed for oral anticoagulation. However, due to altered pharmacokinetics and bioavailability of these drugs in CKD, a significant risk of bleeding exists. The introduction of direct oral anticoagulants as a new and promising alternative to vitamin K antagonists was -especially for CKD patients - highly anticipated. However, data from randomized studies are missing for older patients with advanced CKD. Consequently, a careful evaluation of the risk-benefit ratio is recommended for this sensitive patient population. Die zunehmende Lebenserwartung in den westlichen Ländern führt zu einer gleichzeitigen Zunahme chronischer Krankheiten, was mit «Multimorbidität» bezeichnet wird. Viele dieser Patienten leiden an chronischer Niereninsuffizienz (CKD) sowie thrombogenen Komorbiditäten wie z.B. Vorhofflimmern, weshalb eine orale Antikoagulation indiziert ist. Für lange Zeit standen lediglich die Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. Aufgrund der unter anderem veränderten Pharmakokinetik sowie Bioverfügbarkeit dieser Medikamente bei CKD besteht jedoch gleichzeitig ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko. Die Einführung der direkten oralen Antikoagulanzen als neue und vielversprechende Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten wurde daher insbesondere für die Population der CKD-Patienten mit grosser Spannung erwartet. Aufgrund der noch nicht ausreichenden Datenlage insbesondere bei älteren Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz sollte das Risiko-Nutzen-Verhältnis vor Therapiebeginn sorgfältig evaluiert werden.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003005>

Other titles: The Multimorbid Patient: Use of New Oral Anticoagulants in Patients with Chronic Kidney Disease

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-168228>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Mohebbi, Nilufar (2018). Der multimorbide Patient: Einsatz neuer oraler Antikoagulanzen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Praxis, 107(13):683-687.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003005>

Der multimorbide Patient: Der Einsatz von neuen oralen Antikoagulanzen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Nilufar Mohebbi

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. Nilufar Mohebbi

Klinik für Nephrologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich

Praxis und Dialysezentrum Zürich-City
Stockerstrasse 50
8002 Zürich

Tel. 044 201 56 30
E-mail: nilufar.mohebbi@usz.ch

Zusammenfassung

Die zunehmende Lebenserwartung in den westlichen Ländern führt zu einer gleichzeitigen Zunahme von chronischen Krankheiten, was durch den Terminus „Multimorbidität“ gekennzeichnet ist. Viele dieser Patienten leiden an chronischer Niereninsuffizienz (CKD) sowie thrombogenen Komorbiditäten wie z.B. Vorhofflimmern, weshalb eine orale Antikoagulation indiziert ist. Für lange Zeit standen lediglich die Vitamin K Antagonisten zur Verfügung. Aufgrund der unter anderem veränderten Pharmakokinetik sowie Bioverfügbarkeit dieser Medikamente bei CKD besteht jedoch gleichzeitig ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko. Die Einführung der direkten oralen Antikoagulanzen als neue und vielversprechende Alternative zu Vitamin K Antagonisten wurde daher insbesondere für die Population der CKD Patienten mit grosser Spannung erwartet. Aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage insbesondere bei älteren Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz sollte das Risiko-Nutzen-Verhältnis vor Therapiebeginn sorgfältig evaluiert werden.

Haupttext

Die demographische Entwicklung und daraus folgende Zunahme der Zahl betagter Menschen stellen die Medizin vor neuen Herausforderungen (1). Die Erhöhung der durchschnittlichen Lebenserwartung auf über 80 Jahre für Männer und 85 Jahre für Frauen beinhaltet die Zunahme von chronischen Krankheiten sowie Komorbiditäten, was mit dem Terminus „Multimorbidität“ bezeichnet wird. Somit ist die Betreuung multimorbider Patienten nicht nur für Spitalärzte, sondern auch für Hausärzte sowie Spezialisten aus allen Bereichen der Medizin von grosser Relevanz.

Die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz (CKD, chronic kidney disease) steigt ebenfalls mit zunehmendem Alter. Viele dieser Patienten leiden zusätzlich an Vorhofflimmern, koronarer Herzkrankheit, Thromboembolien oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit, weshalb eine orale Antikoagulation und/oder die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern indiziert ist. Bis vor kurzem waren neben den Thrombozytenaggregationshemmern die Vitamin K-Antagonisten (VKA) die einzige Möglichkeit der oralen Antikoagulation. Erfreulicherweise hat sich mit der Entwicklung der Gruppe direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK, auch NOAK (neue orale Antikoagulanzen) oder nicht-VKA genannt) das therapeutische Armamentarium erweitert. DOAK enthalten sowohl die direkten Faktor Xa Inhibitoren Rivaroxaban, Edoxaban sowie Apixaban als auch den direkten Thrombininhibitor Dabigatran. Die Wahl und das Management der Antikoagulation bei CKD Patienten stellt insbesondere aufgrund der veränderten Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Medikamenten sowie erhöhtem Blutungsrisiko im Vergleich zu nierengesunden Patienten eine grosse Herausforderung dar (2).

Vitamin K Antagonisten

Für die Bildung der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X wird Vitamin K benötigt. Durch die Gabe von VKA wird die Bildung dieser Faktoren und somit die Blutgerinnung gehemmt (Abbildung 1). VKA sind zu 99% an Plasmaproteine (vor allem Albumin) gebunden und werden in der Leber über Cytochrom P450 Isoenzyme 2C9 (CYP2C9) und 3A4 (CYP3A4) hydroxyliert und zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Dennoch kann es bei CKD Patienten aufgrund der variablen Pharmakokinetik zu unerwünschten Spiegelschwankungen kommen, weshalb ein häufiges Monitoring notwendig ist. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Gabe von VKA mit einer bis zu 4-fach höheren Blutungskomplikation bei Patienten mit CKD assoziiert ist. Je nach Schweregrad der Niereninsuffizienz kann das Blutungsrisiko sogar noch weiter steigen (3, 4). Bei Hämodialyse-Patienten gestalten sich die Gabe von VKA und ein daraus folgender

Nutzen aufgrund der kontroversen Studienlage noch schwieriger (5-8). In zwei kürzlich erschienenen Metaanalysen bei Hämodialyse-Patienten, die mit VKA behandelt wurden, war das Risiko für ischämischen Schlaganfall bzw. Thromboembolie sowie Mortalität nicht signifikant reduziert, hingegen war das Risiko für eine Blutungskomplikation signifikant erhöht (7, 8). Eine italienische multizentrische Studie, die 290 Hämodialyse-Patienten mit Vorhofflimmern für ca. 4 Jahre prospektiv beobachtete, ergab wiederum ein geringeres Risiko bezüglich Gesamt- und kardiovaskulär bedingter Mortalität (5). Somit wurde die Einführung der DOAK als neue und vielversprechende Alternative zu VKA auch für die Population der CKD Patienten mit grosser Spannung erwartet.

Direkte orale Antikoagulanzen

Wie bereits oben erwähnt besteht einerseits bei Patienten mit CKD und insbesondere Vorhofflimmern ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko und andererseits stellt das Management der Antikoagulation aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos eine grosse Herausforderung dar. Im Vergleich zu VKA zeigen die DOAK grundsätzlich ein günstigeres Profil, da ein Vitamin K Mangel, welches bei CKD Patienten häufig vorhanden ist, sowie ein vermindertes Vitamin K Recycling bei DOAK keine Rolle spielen (3, 9). Ein grosser Vorteil der DOAK ist der sofortige Wirkungseintritt aufgrund der direkten Inaktivierung von Gerinnungsfaktoren am Ende der Gerinnungskaskade (Abbildung 1) sowie die bessere Vorhersagbarkeit der Pharmakokinetik. Weitere Vorteile sind die kürzere Halbwertszeit sowie der fehlende Einfluss der Ernährung auf die Aktivität dieser Substanzen. Des Weiteren ist im Vergleich zu VKA ein regelmässiges laborchemisches Monitoring nicht nötig. Ein weiterer positiver Aspekt besteht in der geringeren Medikamenteninteraktion dieser Gruppe, was gerade bei multimorbiden Patienten mit Gefahr der Polypharmazie von grosser klinischer Relevanz ist. Bei Einsatz von Medikamenten, die starke Inhibitoren von CYP3A4 bzw. P-Glykoprotein (P-gly) sind (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Verapamil etc.), wird die Gabe von DOAK jedoch nicht empfohlen (10). Trotz der vielen Vorteile von DOAK gegenüber VKA ist der Einsatz dieser Medikamente bei Patienten mit CKD mit grosser Sorgfalt zu evaluieren, da diese Substanzen hauptsächlich renal eliminiert werden und somit bei eingeschränkter Nierenfunktion die Gefahr einer Kumulation und eines daraus folgenden erhöhten Blutungsrisikos vorhanden ist (Tabelle 1). Ein wichtiger Aspekt ist daher die für die Dosisanpassung verwendete Methode der Beurteilung bzw. Bestimmung der Nierenfunktion. Gemäss den Kidney diseases improving global outcomes (KDIGO) Richtlinien wird die Beurteilung der Nierenfunktion anhand der geschätzten GFR (eGFR) mit Hilfe der CKD-EPI 2009 Formel empfohlen (11). Bei den meisten Studien, die den Einsatz von DOAK bei CKD Patienten untersucht haben, wurde jedoch die Kreatinin

Clearance anhand der Cockcroft-Gault Formel (CG-Formel) bestimmt (12), da diese gerade bei älteren Patienten die Nierenfunktion weniger als die MDRD und CKD-EPI Formeln überschätzt (13, 14). Daher sollte bei älteren Patienten mit CKD die CG-Formel für die Dosisberechnung benutzt werden. Im Falle einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion (insbesondere bei Einsatz von Dabigatran) sollte die Nierenfunktion engmaschig monitorisiert werden und der Patient ggf. instruiert werden, dass er sich bei einer akuten Erkrankung zeitnah bei seinem behandelnden Arzt meldet.

Bezüglich der Indikation für den Einsatz von DOAK verweisen wir auf die kürzlich erschienen Richtlinien der European Heart Rhythm Association (EHRA) sowie des American College of Chest Physician (10, 15). Es ist zu bemerken, dass die meisten Studien den Einsatz von DOAK bei Patienten mit CKD und Vorhofflimmern untersucht haben.

Dabigatran (direkter Thrombininhibitor)

Dabigatran war die erste Substanz, die von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurde. Die empfohlene Dosis für den Einsatz von Dabigatran bei Patienten mit einer eGFR von > 30 ml/min beträgt 2×150 mg bis 2×110 mg täglich (Tabelle 1). Im Vergleich zu den anderen DOAK ist die renale Elimination von Dabigatran mit 80% am höchsten (16). Eine Metaanalyse von 10 Studien und über 40000 Patienten mit CKD (eGFR 30-79 ml/min) konnte zeigen, dass der Einsatz von DOAK im Vergleich zu Warfarin zu einer signifikanten Reduktion von sowohl schweren sowie nicht schwerwiegenden Blutungen als auch Schlaganfall oder systemische Embolien führte (17). Für Dabigatran konnte in dieser Analyse sogar eine Risikoreduktion von 30% für Schlaganfall bzw. Thromboembolien gezeigt werden. Die zwei unterschiedlichen Dosierungen von Dabigatran wurden in der doppelblinden RE-LY Studie untersucht (18). In dieser Studie wurde Dabigatran mit Warfarin verglichen und mehr als 3000 Patienten mit einer eGFR (CG-Formel) < 50 ml/min sowie über 7000 Patienten > 75 Jahre eingeschlossen. Das Auftreten von Schlaganfall und systemische Embolien war unter Warfarin und 110 mg Dabigatran gleich hoch bei jedoch geringerer Anzahl von schweren Blutungskomplikationen unter Dabigatran. Die Dosis von 150 mg Dabigatran zeigte im Vergleich zu Warfarin eine geringere Rate an Schlaganfällen sowie systemischen Embolien jedoch gleich hohe Rate an schweren Blutungen. Interessanterweise war das Risiko für eine schwere Blutungskomplikation in allen 3 Behandlungsgruppen (150 mg Dabigatran, 110 mg Dabigatran, Warfarin) unabhängig von der eGFR (19). Der Einsatz von Dabigatran bei Hämodialysepatienten ist aufgrund der im Vergleich zu Warfarin höheren Mortalität durch hämorrhagisch bedingtem Tod kontraindiziert (20). Bei Dabigatran-Überdosierung oder einer lebensbedrohlichen Blutung unter Dabigatran kann,

insbesondere falls das direkte Antidot Idarucizumab (Praxbind®) nicht verfügbar ist, auch die Hämodialyse zum Einsatz kommen (21).

Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban (direkte Faktor Xa Inhibitoren)

Apixaban hat mit 27% die geringste renale Elimination. In der grossen ARISTOTLE Studie wurden über 18000 Patienten mit Vorhofflimmern entweder mit Warfarin oder Apixaban behandelt (22). CKD Patienten mit einer eGFR > 25 ml/min wurden ebenfalls in dieser Studie eingeschlossen. Eine Subgruppen-Analyse ergab ein insgesamt höheres Blutungsrisiko und eine höhere kardiovaskuläre Ereignisrate bei CKD Patienten. Allerdings konnte unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin eine geringere Rate an Schlaganfall, Embolien sowie Mortalität bei gleichzeitig weniger schweren Blutungen bei CKD Patienten gezeigt werden (23). In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse wurden Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban und Dabigatran bei CKD Patienten verglichen (24). Der Einsatz von DOAK führte im Vergleich zu Warfarin zu einer signifikanten Reduktion von Schlaganfall sowie systemische Embolien und einer geringeren Rate an schweren Blutungen. Dabei zeigten Apixaban und Edoxaban im Vergleich zu Dabigatran und Rivaroxaban ein günstigeres Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil.

Die renale Clearance von Rivaroxaban beträgt ca. 36%. Gemäss FDA, Swissmedic und EMEA kann Rivaroxaban bei CKD Patienten mit einer eGFR von 15-49 ml/min mit einer Dosis von 15mg täglich eingesetzt werden (Tabelle 1). Gemäss einer Subanalyse der ROCKET-AF Studie, in der Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern und eGFR von < 50 ml/min gegen Warfarin getestet wurde, erzielte Rivaroxaban die gleiche Wirksamkeit wie Warfarin bei gleicher Blutungsrate (25). Diese Ergebnisse konnten auch bei einer geringen Anzahl von Patienten mit venösen Thromboembolien und einer Kreatinin-Clearance von 30-49 ml/min bestätigt werden (26). Das Risiko für ein Thromboembolierезidiv bzw. Thromboembolie-bedingtem Tod als auch das Blutungsrisiko war für Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin jedoch ohne signifikanten Unterschied.

Edoxaban wird zu ca. 50% renal ausgeschieden. Die Wirksamkeit sowie Sicherheit von Edoxaban bei Patienten mit CKD (eGFR > 30 ml/min) und Vorhofflimmern wurde in der ENGAGE AF-TIMI 48 Studie untersucht (27). Im randomisierten Vergleich zu Warfarin war Edoxaban in einer reduzierten Dosis von 30mg täglich gleich wirksam mit einer geringeren Rate an schweren Blutungen. Eine Metaanalyse konnte diese Ergebnisse bestätigen und zeigte ebenfalls eine bessere Schlaganfall-Prävention durch Edoxaban im Vergleich zu Warfarin, was gleichzeitig mit einem geringeren Blutungsrisiko einherging (28).

Schlussfolgerung

Zusammenfassend werden bei geplanter Therapie mit NOAK die direkten Faktor Xa Inhibitoren aufgrund ihrer günstigeren Pharmakokinetik (geringere renale Elimination) bei CKD Patienten mit einer eGFR > 30 ml/min bevorzugt empfohlen (10). Bei Einsatz von NOAK bei CKD Patienten sollte die Nierenfunktion insbesondere bei älteren multimorbiden Patienten bevorzugt mittels CG-Formel regelmässig kontrolliert werden. Bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min oder insbesondere Dialysepatienten liegen leider keine randomisierte kontrollierte Studiendaten vor. Gemäss der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) dürfen jedoch die direkten Faktor Xa Inhibitoren in reduzierter Dosis bei einer eGFR von 15-29 ml/min eingesetzt werden. Aufgrund der geringeren renalen Clearance von Apixaban sowie Edoxaban werden gemäss den EHRA Richtlinien bei einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (eGFR 15-29 ml/min) bevorzugt diese zwei Substanzen empfohlen (10). Es ist zu hoffen, dass nach Abschluss der zurzeit laufenden Studien (z.B. RENAL-AF NCT02942407, AXADIA NCT02933697, STOP-HARM NCT02885545), die Unsicherheit bezüglich der Indikation zur Antikoagulation sowie des Einsatzes der NOAK bei dialysepflichtigen Patienten behoben werden kann.

Danksagung

Ich danke PD Dr. med. Jan Steffel für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Kommentare.

Key messages

- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben ein hohes Risiko für Schlaganfall, Blutungskomplikationen sowie Mortalität.
- Bei Einsatz von DOAK sollte die Cockcroft-Gault Formel für die Abschätzung der GFR verwendet werden.
- Bei DOAK bestehen wenige Medikamenteninteraktionen, was insbesondere für den Einsatz bei multimorbiden Patienten, wo häufig eine Polypharmazie besteht, spricht. Somit sind eine leichte bis mittelschwere chronische Niereninsuffizienz (eGFR > 30 ml/min) und Alter > 75 Jahre keine Kontraindikation für den Einsatz von DOAK.
- Bei Dialysepatienten oder einer eGFR < 15 ml/min ist der Einsatz von DOAK kontraindiziert; allerdings ist auch der Wert einer Antikoagulation mittels VKA in diesem Kontext nie randomisiert untersucht worden, so dass die Entscheidungsfindung bis zur Vorlage der Ergebnisse der aktuell laufenden Studien individualisiert erfolgen sollte.

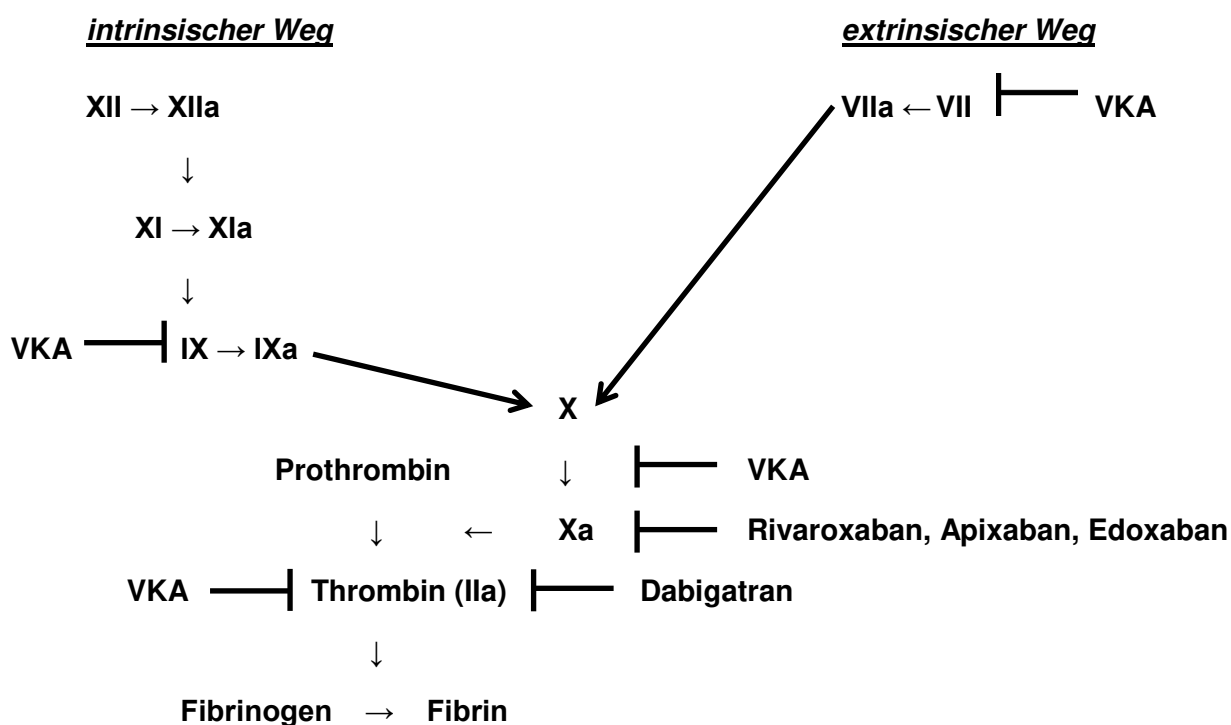
Tabelle 1. Dosisangaben der zurzeit zugelassenen DOAKs anhand des Stadiums der chronischen Niereninsuffizienz gemäss EMA und Swissmedic.

| Stadium der Niereninsuffizienz nach KDIGO | GFR, ml/min | Apixaban (Eliquis®) | Edoxaban (Lixiana®) | Rivaroxaban (Xarelto®) | Dabigatran (Pradaxa®) |
|---|----------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------|
| G1 | >90 | 2x5 mg/Tag* | 60 mg/Tag [#] | 20 mg/Tag | 2x150 mg/Tag |
| G2 | 60-90 | 2x5 mg/Tag* | 60 mg/Tag | 20 mg/Tag | 2x150 mg/Tag |
| G3a | 45-59 | 2x5 mg/Tag* | 60 mg/Tag | 20 mg/Tag | 2x150 mg/Tag |
| G3b | 30-44 | 2x5 mg/Tag* | Dosisreduktion 30 mg/Tag | Dosisreduktion 15 mg/Tag | 2x150 oder 2x110mg/Tag |
| G4 | 15-29 | 2x2.5 mg/Tag | Dosisreduktion 30 mg/Tag | Dosisreduktion 15 mg/Tag | Kontraindiziert |
| G5 G5D | <15 Dialyse | Kontraindiziert ¹ | Kontraindiziert | Kontraindiziert ² | Kontraindiziert |

KDIGO, Kidney diseases improving global outcomes, EMA, European medicines agency.

¹gemäss FDA 2x2.5 mg/Tag, ² gemäss FDA 15 mg/Tag. * Dosisreduktion auf 2x 2.5mg falls 2 der folgenden Kriterien vorhanden sind: Alter > 80 Jahre, Gewicht < 60 kg, Kreatinin > 133 umol/l, [#]vorsichtiger Einsatz bei eGFR > 90 ml/min.

Abbildung 1. Gerinnungskaskade mit Wirkungsort von DOAK sowie VKA (modifiziert nach 16)



References

1. ; Available from:
<https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/geburten-todesfaelle/lebenserwartung.html>.
2. Sciascia S, Radin M, Schreiber K, Fenoglio R, Baldovino S, Roccatello D. Chronic kidney disease and anticoagulation: from vitamin K antagonists and heparins to direct oral anticoagulant agents. *Internal and emergency medicine*. 2017;12(8):1101-8. Epub 2017/09/21.
3. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(4):912-21. Epub 2009/02/20.
4. Kleinow ME, Garwood CL, Clemente JL, Whittaker P. Effect of chronic kidney disease on warfarin management in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2011;17(7):523-30. Epub 2011/08/30.
5. Genovesi S, Rebora P, Gallieni M, Stella A, Badiali F, Conte F, et al. Effect of oral anticoagulant therapy on mortality in end-stage renal disease patients with atrial fibrillation: a prospective study. *Journal of nephrology*. 2017;30(4):573-81. Epub 2016/11/12.
6. Keskar V, McArthur E, Wald R, Harel Z, Zimmerman D, Molnar AO, et al. The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Kidney international*. 2017;91(4):928-36. Epub 2016/12/27.
7. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *American heart journal*. 2017;184:37-46. Epub 2016/11/29.
8. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest*. 2016;149(4):951-9. Epub 2015/09/18.
9. Schlieper G, Westenfeld R, Kruger T, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Brandenburg VM, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(2):387-95. Epub 2011/02/04.
10. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2018. Epub 2018/03/22.
11. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266. Epub 2002/03/21.
12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. Epub 1976/01/01.
13. Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L, Sorkin JD. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: impact on renal drug dosing. *Pharmacotherapy*. 2013;33(9):912-21. Epub 2013/04/30.
14. Maccallum PK, Mathur R, Hull SA, Saja K, Green L, Morris JK, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2013;3(9):e003343. Epub 2013/10/01.
15. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. Epub 2016/02/13.
16. Stamellou E, Floege J. Novel oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017. Epub 2017/12/06.
17. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairooz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(8):888-97. Epub 2014/07/30.

18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139-51. Epub 2009/09/01.
19. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961-70. Epub 2013/12/11.
20. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131(11):972-9. Epub 2015/01/18.
21. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England journal of medicine*. 2015;373(6):511-20. Epub 2015/06/23.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92. Epub 2011/08/30.
23. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*. 2012;33(22):2821-30. Epub 2012/08/31.
24. Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2017;231:162-9. Epub 2016/12/23.
25. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European heart journal*. 2011;32(19):2387-94. Epub 2011/08/30.
26. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2499-510. Epub 2010/12/07.
27. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24-36. Epub 2016/07/01.
28. Ahmad Y, Lip GY, Apostolakis S. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of gender, heart failure, diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2012;10(12):1471-80. Epub 2012/12/21.